

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)
[First Hit](#)

[Generate Collection](#)

L10: Entry 8 of 11

File: JPAB

May 28, 1982

PUB-NO: JP357085319A
 DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 57085319 A
 TITLE: AGENT FOR DENTAL CARIES

PUBN-DATE: May 28, 1982

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
NANBA, TSUNEO	
HATTORI, YUKIO	
KYOZUKA, MASAGO	

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
TSURUI YAKUHIN KOGYO KK	

APPL-NO: JP55161091

APPL-DATE: November 16, 1980

INT-CL (IPC): A61K 35/00; A61K 35/78

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide an agent for preventing or inhibiting the progress of dental caries and containing the extract of KOBOKU (bark of Magnolia officinalis REHD. et WILS.), OREN (rhizome of Coptis chinensis FRANCH.) etc. or magnolol and honokiol which are the active components of the above extract.

CONSTITUTION: The objective agent contains the extract of KOBOKU, OREN, GOBAISHI (gall of Rhus chinensis MILL), GENNOSHOKO (whole grass of Geranium thunbergii SIEB. et ZUCC.), OBAKU (bark of Phellodendron amurense RUPR.), etc. and/or their active components (e.g. magnolol or formula I, honokiol of formula II, berberine, etc.). The agent inhibits remarkably the growth of Streptomyces mutans which is a cariogenic bacterium having the strongest cariogenicity. The agent has somewhat milder activity than erythromycin, and lower side effects than antibiotic substances, and is suitable for administration for a long period. It also exhibits remarkable effect at a low concentration in a short time. Administered directly in the oral cavity, or by mixing with tooth paste, or in the form of troche or sublingual tablet.

COPYRIGHT: (C)1982, JPO&Japio

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭57-85319

⑫ Int. Cl. ³ A 61 K 35/00 35/78 //(A 61 K 35/78 31/05)	識別記号 ACK ADZ	府内整理番号 7138-4C 7138-4C 6408-4C	⑬ 公開 昭和57年(1982)5月28日 発明の数 1 審査請求 有
--	--------------------	---	---

(全 4 頁)

⑭ 酸蝕用剤

⑮ 特 願 昭55-161091
 ⑯ 出 願 昭55(1980)11月16日
 特許法第30条第1項適用 昭和55年9月30日
 発行日本生薬学会第27回年会講演に発表
 ⑰ 発明者 難波恒雄
 富山市五福末広町2556番地の4
 富山県職員住宅1の104

⑱ 発明者 服部征雄
 富山県射水郡小杉町南大閣山2
 番地の1 富山医科大学職員宿舎
 4の401
 ⑲ 発明者 経塚真砂
 富山市五福5区1898番地
 ⑳ 出願人 鶴居薬品工業株式会社
 富山県東砺波郡福野町野尻457
 番地の1

明細書

〔発明の名称〕 酸蝕用剤

〔特許請求の範囲〕

1. 厚朴、黃連、五倍子、グンノショウコ、銀杏葉、白芨、黃柏良姜、白頭翁、十葉、夏枯草、丹参、大黃、乳香、知母、防己、黃芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、南天策、苦蘗、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、廣木香、胡黃連、丁香、桂皮、牡丹皮、化毒當帰、馬齒莧、艾葉、ウツウルシ、茵蕎蕎、猪苓、茯苓及び(又は)吳茱萸の有効成分より成る酸蝕用剤

2. 有効成分がマグノロール、ボノキオール及び(又は)ベルベリンであるところの特許請求の範囲第1項に記載の酸蝕用剤

〔発明の詳細な説明〕

本発明は酸蝕用剤、すなわち酸蝕を予防し又はその進行を阻止する口腔用剤に関するものである。

酸蝕は一般に虫歯と呼ばれているもので、歯が限局性かつ進行性に破壊される疾患である。その罹患率は極めて高く、現代における公衆衛生上の重要な問題となっている。

さて近年の研究結果によれば酸蝕の原因は食物中の蔗糖がある種の口腔内連鎖球菌の作用により変化をうけ不溶性かつ粘着性の

グルカン(D-グルコースから成る多糖類)が生成されることに端を発するとされている。すなわちこのようにして生成されたグルカンのために歯が歯面に付着し増殖し、細菌の巣である歯垢を形成する。この過程が酸蝕の第一段階であり、次いでこの歯垢をベースとしてその中の細菌は、糖発酵により産生する酸により歯の組織を脱灰させ酸蝕を進行させてゆくのである。

酸蝕の本質と生因がこのように感染症であるため、その予防及び進行防止のためにはそもそもその原因となる口腔内連鎖球菌の撲滅が必要とされる。

ところでこのような酸蝕原性細菌としては *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis* などが知られており中でも *S. mutans* は最も強い酸蝕原性を有することが判明している。すなわち本菌の個性状として歯面付着能(蔗糖要求性)、菌体凝集反応(高分子量デキストラン誘発性)、及びソルビット・マンニクト発酵による乳酸産生能が知られており、以上の性状は酸蝕誘発に関与するところ極めて大きい。

さて酸蝕防止のためにこれら口腔内菌を駆逐しようとする試みは多く成されており、たとえばペニシリンやエリスロマイシンなどの抗生素、細胞壁溶解酵素、クロルヘキシジンなどの殺菌剤が実際にもある程度試みられている。しかしこれらのものは口腔

内及び腸内細菌叢の擾乱により自然の細菌バランスの崩壊その他の副作用を随伴し、これは抗生素質において特に著しく、要するにこうに掲げたものはいずれも広く用いられるには到っていない。以上の結論として銅錫防止のためには目下のところこれといった決め手がなく、現在のところは物理的清掃法に勝る予防法は確立されていないといつても過言ではないのである。

本発明者らはこの点に想いをいたし、和漢薬による銅錫の予防及び進行防止をめざして種々研究の結果、若干の和漢薬にすぐれた銅錫原性細菌殺菌作用のあることを見出し、さらにその有効成分等を解明し本発明を完成した。以下、その研究の過程及びその結果としての本発明の内容とを説明する。

まず第一段階として、本発明者らは従来よりなんらかの抗菌作用が報告されている数十種の和漢薬をえらび、そのメタノール、50%メタノール及び水抽出エキスについてペーパーディスク法により *S. mutans* 菌の感受性試験を行った。対象菌株としては本菌の7種の血清型のうち日本人に多いC型とA型を使用した。なお判定はペーパーディスク直径8mmに対し阻止円直径9mm以下を(-)、9mm以上を(+)とし、5段階エキス濃度で(+)から(+++++)までの判定を行った。その結果のうち良好な成績のものを第1表に示す。なお第1表の生薬ごとの各行において上段はC型、下段

はA型に対するデータである。

第1表

	メタノール エキス	50%メタノール エキス	水エキス
唐 厚 朴	+++++	+++++	+++
	+++	+++	++
和 厚 朴	+++	+++	+
	++	++	+
黄 道	+++	++	++
	++	++	++
五 倍 子	+++	++	+
	++	++	-
ゲンショクコ	+++	+	+
	++	+	+
銀 杏 葉	+++	+	-
	++	-	-
白 薺	+++	-	-
	++	-	-
黃 柏	++	++	++
	++	++	++
良 药	+++	++	-
	++	-	-
白 薺	++	-	-
	++	-	-
十 葉	+++	++	-
	++	++	-
夏 粗 草	++	+	-
	++	+	-

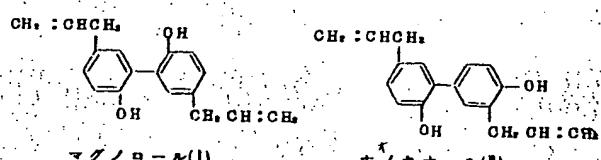
丹 参	++	+	-
	++	-	-
大 黄	++	+	++
	+	+	-
乳 香	++	-	-
	-	-	-
知 母	++	++	-
	+	+	-
防 已	++	+	-
	+	-	-
黃 苓	++	-	-
	++	-	-
クマザサ	++	-	-
	++	-	-
大 風 子	++	-	-
	++	-	-
紫 根	++	-	-
	++	-	-
威 重 山	++	-	-
	++	-	-

なお煩を避けるためこゝには省略するが、特許請求の範囲に記載の白芍から貝茶萸についても、とくにA型菌株に対しては優れた効果を示した。

さて被検生薬のなかでは上表に示すように唐厚朴及び和厚朴が特にすぐれた作用を示し、またこの実験においては全体を通じメタノールエキスが優秀な結果を与えている。以上の事実を念頭に

おき、厚朴について更に詳細な研究を行った。

すなわち唐厚朴のエーテルエキスを常法に従って粗画分に分画し、各画分についてペーパーディスク法で検索したところ酸性画分に銅錫原性菌に対する殺菌活性が認められた。一方、厚朴にはフェノール系化合物としてマグノール(I)及びホノキオール(II)が含有されていることは公知(薬学雑誌 50: 183, 1930 及び 93, 422, 1973)であるので、この両物質についてさらに検討したところ *S. mutans* の7種の血清型のすべてについて(I)(II)の何れもが殺菌作用を示すことを見出した。



次いで唐厚朴の他の溶媒によるエキスや、さらには和厚朴の諸エキス類についても *S. mutans* 菌に対する殺菌作用を検し、そのほか黄連の抗菌成分たるペルベリンやさらに *S. mutans* に対し殺菌作用をもつことが知られている抗生素質エリスロマイシンについてもまた殺菌作用の比較実験を行った。

すなわち和厚朴のメタノール、エーテル及び水エキス；唐厚朴と黄連のメタノール及び水エキス；それにマグノロール、ホノキ

オール、ペルベリン及びエリスロマイシンをえらび、これらのものが *S. mutans* の 7 つの血清型 (a ~ g 型) に対する抗菌力を示すかをペーパーディスク法で比較した。ナシエキスでは 1.2%、化合物では 0.06% を添加した場合の最大阻止円直径をもって抗菌活性を判定した。その結果を第 2 表に示す。

濃度 (%v/v)	最大阻止円直径 (mm)						
	a 型	b 型	c 型	d 型	e 型	f 型	g 型
ナシエキス	1.2	13.4	14.4	14.0	11.7	15.6	16.0
エーランエキス	1.2	15.2	15.3	16.5	13.5	16.1	17.1
水エキス	1.2	9.2	-	9.1	8.6	10.1	9.0
ナシエキス	1.2	17.8	15.5	18.5	15.8	18.8	21.3
和厚朴	1.2	12.8	10.0	13.3	10.2	14.3	14.7
水エキス	1.2	16.7	16.3	16.5	17.5	17.9	20.6
ナシエキス	1.2	14.1	11.8	12.7	11.8	14.8	14.2
和厚朴	マグノール	0.06	1.81	1.60	1.65	1.75	1.79
水エキス	マグノール	0.06	1.85	1.51	2.04	1.64	2.00
ナシエキス	ホノキオール	0.06	1.01	1.09	9.9	9.6	9.6
和厚朴	ペルベリン	0.06	3.63	3.74	3.65	3.92	4.05
水エキス	エリスロマイシン	0.06	3.63	3.74	3.65	3.92	4.05

以上の第 1 表及び第 2 表の結果は厚朴 (和厚朴、唐厚朴その他のを含む)、黄連、五倍子、グンノショウゴ、銀杏葉、白芨、黄柏、良姜、白頭翁、十葉、夏枯草、丹参、大黄、乳香、知母、防己、黄芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、南天葉、苦蘗、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、広木香、胡黄連、丁香、海南桂皮、牡丹皮、海南当帰、馬齒莧、艾葉、クワウルバ、茵蔯蒿、猪苓、茯苓及び(又は) 舟茶葉の抽出エキス、さらにはこれらの構成々分であるマグノール、ホノキオール及びペルベリンは、齧歎の原因である *S. mutans* 菌の生育を顕著に阻止することを明白に示すものである。したがってこれらは齧歎用剤、すなわち齧歎の発生及び進行を阻止する口腔用剤として極めて有用であることがわかる。

しかもその作用は、公知のエリスロマイシンに比しやう級和ではあるが、エリスロマイシンが抗生素であるための副作用 (たとえば体内的細菌の自然バランスの擾乱、耐性菌の出現など) のため長期の連用に難があるのに対し、本発明の齧歎用剤は生薬製剤であるか又は生薬起源の物質であるため忌むべき副作用が少いため臨床応用上の不安が大いに軽減される。ことに齧歎用剤はその性質上、連続的又は間けつ的のいずれにせよ長期間にわたり投与されることが多いため、副作用の少しその少い本発明の齧歎

用剤は実用上極めて有用なものと期待される。特に厚朴、連翹、苦蘗、丁香の内にマグノール及びホノキオールは本発明の齧歎用剤に最も効果的である。

また本発明の齧歎用剤は低濃度かつ短時間で齧歎原性細菌に対し殺菌力を示すが、これまた本発明のすぐれた特徴である。この点について以下に説明する。

たとえばブイヨン培地希釈法により *S. mutans* 菌に対するペルベリンの最小増殖阻止濃度を求めるとき $6.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ という低濃度であった。さらにマグノール及びホノキオールは共に $7 \mu\text{g}/\text{ml}$ という極めて低濃度で *S. mutans* 菌の増殖を阻止することがわかった。

またマグノール及びホノキオールを $70 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で *S. mutans* 菌 (C 型菌株) に作用させ、作用時間と抗菌効果との関係をしらべたところ、両化合物の抗菌作用は殺菌的 (bactericidic) であってわずか 2 分間の接触で迅速に殺菌作用を発揮することがわかり、すべての菌を完全に死滅させるには 10 分間の接触で充分であることが判明した。

以上に述べたような本発明の齧歎用剤が低濃度かつ短時間で顕著な効果を奏するという事実は、本品が臨床応用上たいへん有用であることを如実に示すものである。

なお本発明において使用される生薬及びそのエキスならびに化合物はその幾つかは抗菌作用を有することがすでに知られている。

しかしそれらはいずれも大腸菌、赤痢菌、結核菌、黄色ブドウ球菌などの病原菌に対する報告にとどまるものであって、本発明のように歯蝕の根本原因をなすところの *S. mutans* ICに対する抗菌作用については全く報告されていない。加うるにこの *S. mutans* IC は Lancefield IC よる連鎖球菌の分類のいずれにも属しないところの特異な菌種であることにも鑑み、本発明は公知の知識からは予見や推測することのできなかつたところの新規、有用かつ進歩性ある発明を構成するものである。

本発明の歯蝕用剤は単独に用いても良いし、混合して用いても良い。たとえば厚朴のエーテル又はメタノールエキス单独でも良いし黄連エキスと併用しても良い。必要に応じマグノロール及び(又は)ホノキオールを添加しても良い。むろんマグノロール、ホノキオール又はベルベリンの純品を単独又は混合して用いても良く、これらも当然本発明の範囲に包含されるものである。

本発明による歯蝕用剤はこれをそのままの形態で直接に口腔内に適用しても良いし、又は他の口腔剤たとえば歯磨に混じて用いても良い。必要に応じトローチ、舌下錠その他の適宜な形態としても差し支えない。

用量は第1表及び第2表の結果から得られるところの適切な量を用いるのが良いが適用中の損失(たとえば歯磨に混じたときは

かかりの量が口涎と共に依り流失する)を考慮しやう過剰量を用いるのが望ましい。そして本発明の歯蝕用剤は前述のように開発がほとんど認められないため、過剰量投与による悪影響はまず考えられず安心して使用できる。

以下に本発明の実施の態様の例示として若干の実施例を示す。

むろんこれらは説明のための單なる例示であり、従つて本発明がこれらの実施例のみに制限されることを意味するものではない。

実施例1.

和厚朴を粉碎しエーテルで冷浸し、得られたエーテルエキスを常法に従つて酸性、中性及びアルカリ性画分に分画する。その酸性画分をとり、市販のペースト状歯磨に練合し製品とする。

実施例2.

前記実施例の酸性画分にカラムクロマト処理を行つてマグノロール及びホノキオールを単離する。これをアセチルの少量に溶解し、これに水及び溶解補助剤を添加し含嗽剤とする。

以上

特許出願人 鶴居薬品工業株式会社